



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 021 338**
B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(43) Veröffentlichungstag der Patentschrift:
12.10.83

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 487/04**, A 61 K 31/505 //
(C07D487/04, 239/00, 235/00)

(21) Anmeldenummer: 80103396.0

(22) Anmeldetag: 18.06.80

(54) Neue Chinazolinderivate und pharmazeutische Präparate.

(30) Priorität: 20.06.79 US 50395
08.05.80 CH 3600/80

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.01.81 Patentblatt 81/1

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
12.10.83 Patentblatt 83/41

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A-0 000 718
DE-A-2 305 575
DE-A-2 914 494
US-A-3 932 407
US-A-3 988 340

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Chemical Abstracts, Band 87, Nr. 5, 1. August 1977, Columbus, Ohio, USA, J.S. FLEMING et al. "Effect of a new potent inhibitor of platelet aggregation (BL-3459) on experimental thrombosis" Seite 1, Abstract Nr. 33315f

(73) Patentinhaber: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder: Chodnekar, Madhukar Subraya, Dr.,
Rebhaldenstrasse 6, CH-4411 Seltisberg (CH)
Erfinder: Kaiser, Ado, Dr., Hirsweg 3, CH-4415 Lausen
(CH)

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr.
Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22,
D-8000 München 80 (DE)

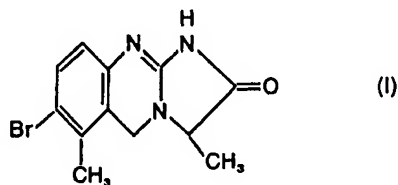
Chemical Abstracts, Band 91, Nr. 23, 3. Dezember 1979, Columbus, Ohio, USA, J.S. FLEMING et al. "A potent new inhibitor of platelet aggregation and experimental thrombosis, anagrelide (BL-4162A)" Seiten 50-51, Abstract Nr. 186659d

EP 0 021 338 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Neue Chinazolinderivate und pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Chinazolinderivate in D-Form oder als Racemate der Formel I



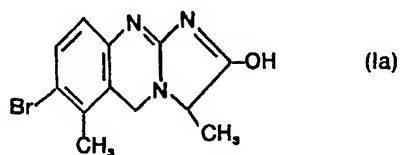
und deren Tautomere, sowie Salze solcher Verbindungen mit Mineralsäuren.

Die Gruppe der Verbindungen der Formel I besteht aus 7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on in D-Form oder als Racemat.

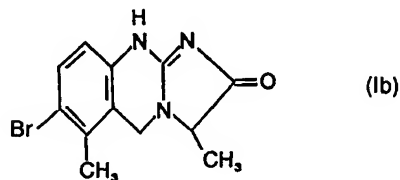
Im Gegensatz zu den im US Patent 3 932 407 beschriebenen 3-unsubstituierten Imidazochinazolininen enthalten die beanspruchten Verbindungen der Formel I einen Methylrest in 3-Stellung. Letztere Verbindungen fallen zwar unter die Formel I in der DE-A-2 832 138 (\equiv EP-A-718), sie sind jedoch in dieser Offenlegungsschrift nicht spezifisch genannt und sind daher als neu anzusehen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen sowie pharmazeutische Präparate auf der Basis der genannten Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel I können in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Die Erfindung beschränkt sich daher nicht auf Verbindungen der oben dargestellten Formel I, sondern umfasst auch die Tautomere, beispielsweise solche der Formel Ia



und Ib



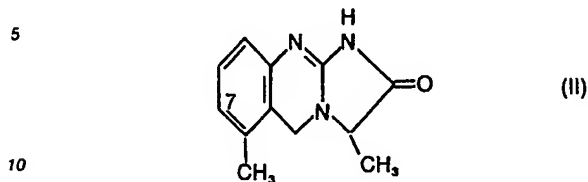
Die Verbindungen der Formel I und deren Tautomere, z.B. Ia und Ib, können weiterhin in Form von Racematen oder in optisch aktiver Form vorliegen, wobei die Racemate und die Verbindungen in D-Form Gegenstand der Erfindung sind.

Beispiele physiologisch verträglicher Salze mit Mineralsäuren sind Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und Phosphate.

Die Verbindungen der Formel I, deren Tautomere und die Salze solcher Verbindungen mit Mine-

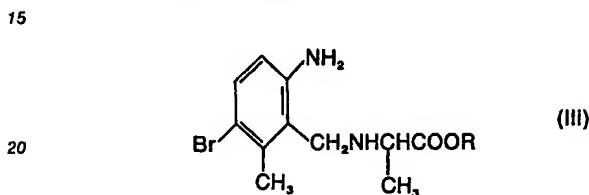
ralssäuren können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



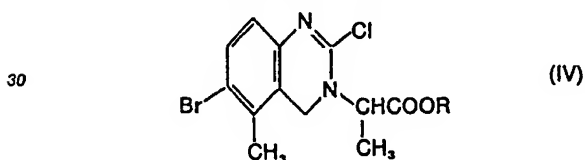
in 7-Stellung bromiert, oder

b) eine Verbindung der Formel III



worin R nieder-Alkyl ist, mit Bromcyan umgesetzt, oder

c) eine Verbindung der Formel IV



worin R die obige Bedeutung hat, mit Ammoniak behandelt, und eine erhaltene Verbindung der Formel I oder ein Tautomer davon in dieser Form oder in Form eines Salzes mit einer Mineralsäure isoliert.

Die Bromierung einer Verbindung der Formel II in 7-Stellung wird zweckmässig in Essigsäure bei etwa Raumtemperatur durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit Bromcyan wird zweckmässig unter Erwärmen in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, z.B. Äthanol, durchgeführt. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit Ammoniak wird zweckmässig unter Erwärmen in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, z.B. Äthanol, und Wasser, durchgeführt.

Die Verbindungen der Formeln II, III und IV gehören einer allgemein bekannten Gruppe von Verbindungen an und können in Analogie zu bekannten Verbindungen, z.B. nach den in der DE-A-2 832 138 beschriebenen Methoden, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I in D-Form oder als Racemate, deren Tautomere und physiologisch verträgliche Salze solcher Verbindungen mit Mineralsäuren hemmen die Aggregation der Blutplättchen und können daher zur Verhütung von Thrombosen verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I in D-Form oder als Racemate und deren Tautomere können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten. Die orale Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen ist bevorzugt. Für den Erwachsenen kommen eine orale Tagesdosis von 0,5 bis 30 mg/kg und eine parenterale Tagesdosis von 0,05 bis 10 mg/kg in Frage.

Die aggregationshemmende Wirkung wurde nach der Aggregometer-Methode von BORN [Nature 194, 927 (1962)] und MICHAL und BORN [Nature 231, 220 (1971)] nachgewiesen. Die maximale Aggregationsgeschwindigkeit wurde als Versuchssparameter genommen und die effektive Konzentration (EC_{50}) aus Dosis-Wirkungskurven ermittelt.

Tabelle
Kollagen- und ADP-induzierte Plättchenaggregation

Verbindung	Kaninchen-Plasma		Menschliches Plasma		
	Kollagen ¹ EC_{50} μ M	ADP ¹ EC_{50} μ M	Kollagen ¹ EC_{50} μ M	ADP ¹ EC_{50} μ M	Kollagen ² EC_{50} μ M
D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on			0,31		0,98
D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	0,78	0,66	0,50	1,2	2,5
D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrobromid			0,21		1,3

¹ Lösung in DMSO

² Suspension in 0,9% NaCl

Beispiel 1

Eine Lösung von 52 g Brom in 200 ml Eisessig wird unter Rühren einer Suspension von 64 g

D-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on in 400 ml Eisessig zugesetzt. Nach 2 Stunden wird das Gemisch filtriert und der Niederschlag (97,4 g, Smp. 250–255 °C) mit Eisessig gewaschen, getrocknet und aus Methanol und Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält 64,8 g D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]-

Menschliches plättchenreiches Plasma wurde aus citriertem venösem Blut durch Zentrifugation erhalten. Die Versuche wurden mit Suspensionen der Testsubstanzen in 0,9% NaCl oder mit Lösungen der Testsubstanzen in DMSO durchgeführt.

A. Suspensionen der Testsubstanzen in 0,9% NaCl.

0,18 ml Citratplasma wurden mit 10 μ l Suspension der Testverbindungen versetzt, 10 Minuten bei 37 °C inkubiert, worauf die Aggregation durch Zusatz von 10 μ l einer Suspension von Kollagen-Fibrillen ausgelöst wurde.

B. Lösungen der Testsubstanzen in DMSO.

0,5 ml Citratplasma wurden mit 5 μ l Lösung der Testverbindung versetzt, 10 Minuten bei 37 °C inkubiert, worauf die Aggregation durch Zusatz von 5 μ l einer Suspension von Kollagen-Fibrillen oder 5 μ l einer 10^{-4} M Adenosinphosphat(ADP)-Lösung ausgelöst wurde. Als Kontrollwert diente mit DMSO inkubiertes Plasma.

Plättchenreiches Kaninchen-Plasma wurde aus mit Citrat (9 mM) versetztem arteriellem Blut durch Zentrifugieren erhalten. 0,6 ml Plasma wurde mit 5 μ l Lösung der Testsubstanz versetzt und 10 Minuten bei 37 °C inkubiert, worauf die Aggregation durch Zusatz von 5 μ l einer Suspension von Kollagen-Fibrillen oder 5 μ l einer 10^{-4} -M-ADP-Lösung ausgelöst wurde. Als Kontrollwert diente mit Dimethylsulfoxid inkubiertes Plasma.

Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben.

chinazolin-2(3H)-on-hydrobromid, Smp. 277 bis 279 °C (Zersetzung), $[\alpha]_D^{25} = -21,3^\circ$ (c = 1%, DMSO).

25 g dieses Salzes werden pulverisiert und in 2 l Wasser suspendiert. Die Suspension wird 5 Stunden gerührt und dann filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 17,25 g der freien Base, Smp. oberhalb 300 °C, $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (in Trifluoressigsäure).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 302 g 3-Nitro-o-xylol in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren einer Suspension von 391 g N-Bromsuccinimid und 10 g Dibenzoylperoxyd in 1000 ml Tetrachlorkohlenstoff zugefügt. Das Gemisch wird 3–4 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft. Man erhält 480 g eines Gemisches von Isomeren, 2-Methyl-6-nitrobenzylbromid und 2-Methyl-3-nitrobenzylbromid.

Eine Lösung von 900 ml Triäthylamin in 1 l Äthanol wird einer Lösung von 380 g D-Alanin-äthylester-hydrochlorid in 1,5 l Äthanol zugetropft. Das auf 70°C erwärmte Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung der oben erwähnten 480 g Isomerengemisch in 1 l Äthanol versetzt. Das Gemisch wird 3–4 Stunden bei Rückflusstemperatur behandelt und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wird mit 1,5 l Wasser versetzt und mit Wasser und Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 534 g eines Gemisches der Isomeren N-(2-Methyl-6-nitrobenzyl)- und N-(2-Methyl-3-nitrobenzyl)-D-alanin-äthylester.

Eine Lösung von diesem Gemisch in 1 l Äthanol wird über 50 g eines Pd/C-Katalysators hydriert. Nach vollendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert. Dem Filtrat, enthaltend N-(2-Amino-6-methylbenzyl)- und N-(2-Amino-3-methylbenzyl)-D-alanin-äthylester, werden 186 g Bromcyan zugesetzt. Das Gemisch wird 48 Stunden gerührt, dann durch Zusatz von 300 ml konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und 1–2 Stunden gerührt. Der Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 54,4 g D-1,5-Dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]-chinazolin-2(3H)-on.

Beispiel 2

In zu Beispiel 1 analoger Weise wird folgende Verbindung hergestellt:

D,L-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]-chinazolin-2(3H)-on, Smp. 305°C (Zersetzung), Smp. des Hydrobromids 272–276°C, Smp. des Hydrochlorids: oberhalb 300°C.

Beispiel 3

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	185,0 mg
Milchzucker	15,0 mg
Maisstärke	37,5 mg
Wasserlösliches Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg
Gesamtgewicht pro Tablette	250,0 mg

Beispiel 4

In üblicher Weise werden Gelatinesteckkapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	200,0 mg
Wasserlösliches Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
Maisstärke	43,0 mg
Talk	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Gesamtgewicht pro Kapsel	250,0 mg

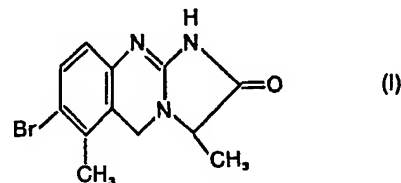
Beispiel 5

In üblicher Weise wird eine Injektionslösung folgender Zusammensetzung hergestellt:

D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on-hydrochlorid	114,0 mg
Glycerinformat	2,4 ml
Wasser	4,0 ml

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Ein Chinazolinderivat in D-Form oder als Racemat der Formel I



und deren Tautomere, sowie Salze solcher Verbindungen mit Mineralsäuren.

2. D,L-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on, dessen Tautomere und Salze davon mit Mineralsäuren.

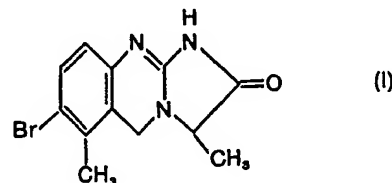
3. D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on, dessen Tautomere und Salze davon mit Mineralsäuren.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3 zur Verwendung als die Blutplättchenaggregation hemmender Wirkstoff.

5. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–3.

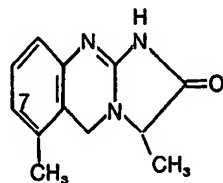
Patentansprüche für den Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung eines Chinazolinderivates in D-Form oder als Racemat und der Formel I

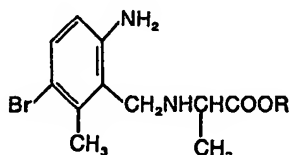


und deren Tautomeren, sowie von Salzen solcher Verbindungen mit Mineralsäuren, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

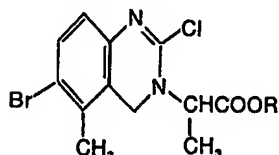


in 7-Stellung bromiert, oder
b) eine Verbindung der Formel III



worin R nleder-Alkyl ist, mit Bromcyan umgesetzt,
oder

c) eine Verbindung der Formel IV



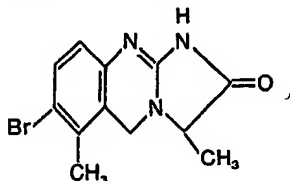
worin R die obige Bedeutung hat, mit Ammoniak
behandelt und eine erhaltene Verbindung der Formel I oder ein Tautomer davon in dieser Form oder in Form eines Salzes mit einer Mineralsäure isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man DL-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on, dessen Tautomere oder Salze davon mit Mineralsäuren herstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man D-7-Brom-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]chinazolin-2(3H)-on, dessen Tautomere oder Salze davon mit Mineralsäuren herstellt.

Claims for the contracting States: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE:

1. A quinazoline derivative of formula I



in D-form or as the racemate, their tautomers and salts of such compounds with mineral acids.

2. D,L-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one, its tautomers and salts thereof with mineral acids.

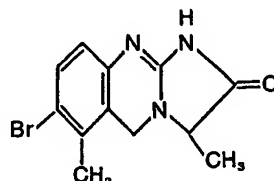
3. D-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one, its tautomers and salts thereof with mineral acids.

4. Compound according to anyone of claims 1-3 for use as an active substance which inhibits the aggregation of blood platelets.

5. Medicament containing a compound according to any one of claims 1-3.

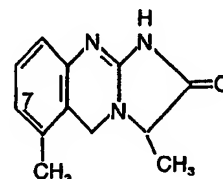
Claims for the contracting State: AT

1. Process for the manufacture of a quinazoline derivative of formula I



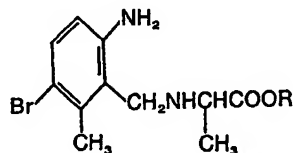
in D-form or as the racemate, and their tautomers as well as of salts of such compounds with mineral acids, characterized by

a) brominating a compound of formula II



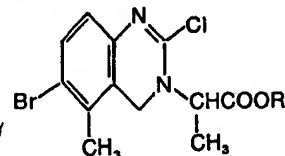
in the 7-position, or

b) reacting a compound of formula III



wherein R is lower-alkyl, with cyanogen bromide, or

c) treating a compound of formula IV



wherein R has the above significance, with ammonia and isolating an obtained compound of formula I or a tautomer thereof in that form or in the form of a salt with a mineral acid.

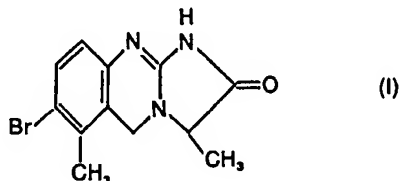
2. Process according to claim 1, characterized in that DL-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one, its tautomers or salts thereof with mineral acids are manufactured.

3. Process according to claim 1, characterized in that D-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imid-

azo[2,1-b]quinazolin-2(3H)-one, its tautomers or salts thereof with mineral acids are manufactured.

Revendications pour les Etats contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Un dérivé de quinazoline sous la forme D ou à l'état de racémate de formule I:



et ses tautomères, ainsi que les sels de ces composés et d'acides minéraux.

2. La D,L-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-diméthyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-2(3H)-one, ses tautomères et leurs sels d'acides minéraux.

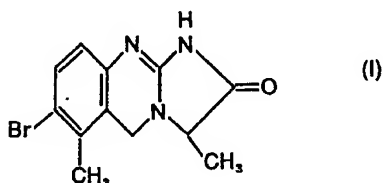
3. La D-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-diméthyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-2(3H)-one, ses tautomères et leurs sels d'acides minéraux.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, pour l'utilisation en tant que substance active inhibant l'agglutination des plaquettes du sang.

5. Médicament contenant un composé selon l'une des revendications 1 à 3.

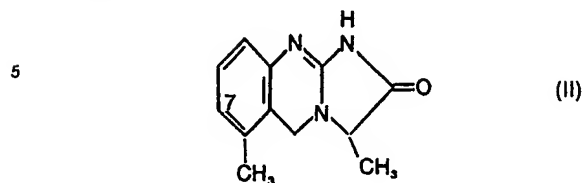
Revendications pour l'Etat contractant: AT

1. Procédé de préparation d'un dérivé de quinazoline sous la forme D ou à l'état de racémate et de formule I:



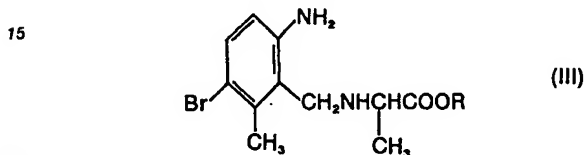
et de leurs tautomères, ainsi que des sels de ces composés et d'acides minéraux, caractérisé en ce que:

a) on bromo en position 7 un composé de formule II



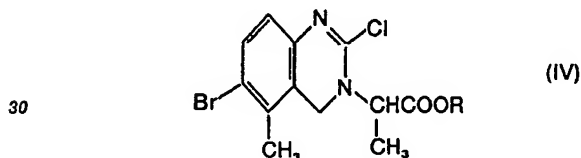
ou bien

b) on fait réagir un composé de formule III:



dans laquelle R représente un groupe alkyle inférieur, avec le bromure de cyanogène, ou bien

c) on traite par l'ammoniac un composé de formule IV



dans laquelle R a la signification indiqué ci-dessus, et on isole un composé de formule I ou un tautomère de ce composé sous cette forme ou sous forme d'un sel d'acide minéral.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare la DL-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-diméthyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-2(3H)-one, ses tautomères ou leurs sels d'acides minéraux.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare la D-7-bromo-1,5-dihydro-3,6-diméthyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-2(3H)-one, ses tautomères ou leurs sels d'acides minéraux.

(19) European Patent Office

(11) Publication number **0021338**
B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(19) Date of publication of patent specification:
10.12.83

(51) Int. Cl. 3 **C 07 D 487/04**, A 61 K 31/505//

(45) Application number: 80103396.0

(19) Date of filing: 06.18.80

(54) New Quinazoline Derivatives and pharmaceutical Preparations

(30) Priority: 06.20.79 US 50395
05.08.80 CH 3600/80

(73) Proprietor: F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft, CH-Basel (CH)

(19) Date of publication of application:
01.07.81 Bulletin 83/1

(72) Inventors: Chodnekar, Madhukar Subraya,
Dr. Rebhaldenstrasse 6, CH-4411 Seltisberg (CH)
Inventor: Kaiser, Ado Dr., Hirsweg 3, CH-4415

(45) Publication of Mention of the Grant:
10.12.83 Bulletin 83/41

(19) Representatives: Lederer Franz, Dr. et al Patent
Attorneys Dr. Franz Lederer Reiner F. Meyer
Lucile-Grahn-Strasse 22, D-8000 München 80 DE

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(19) Citations:

EP-A-0 000 718
DE-A-2 305 575
DE-A- 2 914 494
US-A- 3 932 407
US-A- 3 988 340

Chemical Abstracts, volume 91, no. 23, December
1979, Columbus Ohio, USA, J.S. FLEMING et al. "A
potent new inhibitor of platelet aggregation and
experimental thrombosis, anagrelide (BL-4162A)"
pages 50-51, Abstract no.: 186659d

The file contains technical information that had
been filed after receipt of the application and are not
part of this patent specification.

Chemical Abstracts, volume 91, no. 23, December
1979, Columbus Ohio, USA, J.S. FLEMING et al. "A
potent new inhibitor of platelet aggregation and (BL-3459)
on experimental thrombosis" page 1, Abstract no.: 3315f

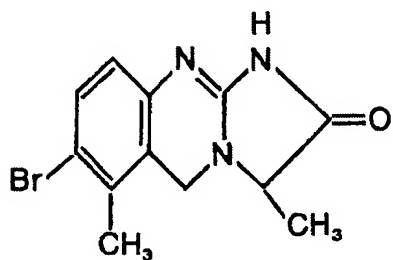
Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent,
any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent
granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed
to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99 (1) European Patent Convention).

ACTORUM AG

EP 0 021 338 B1

1 New Quinazoline Derivatives and pharmaceutical Preparations

The present invention relates to new quinazoline derivatives in "d" form or racemates of formula I



(I)

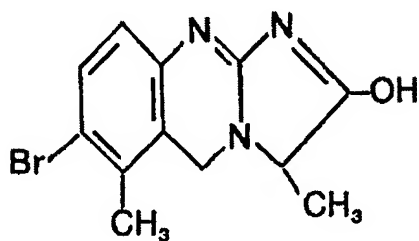
and their tautomers as well as salts of compounds with mineral acids.

The compound group of formula I consists of 7-bromine-1,5 dihydro-3,6-dimethyl-imid-azo [2, 1] quinazoline-2(3H)-on in "d" form or as a racemate.

To the contrary of the 3-unsubstituted imidazoquinazolines described in the US patent 3 932 407, the compounds of formula 1 claimed here contain a methyl residue in a 3 position. The latter compounds may be included in formula I of DE-A-2 832 138 (= EP-A-718), but they have not been specifically named in the published specification and should, therefore, be deemed as new.

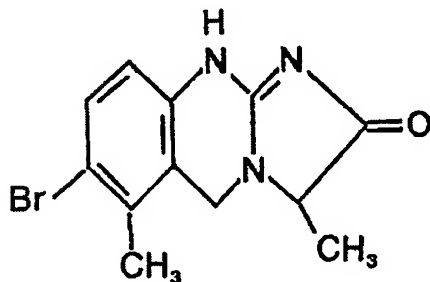
The invention related furthermore to a procedure for manufacturing of the named compounds as well as pharmaceutical preparations deriving from the named compounds.

The compounds of formula I can include various forms of tautomers. The invention is therefore not limited to compounds of the above named formula I, but comprises also other tautomers, for example tautomers of formula Ia



(Ia)

or Ib

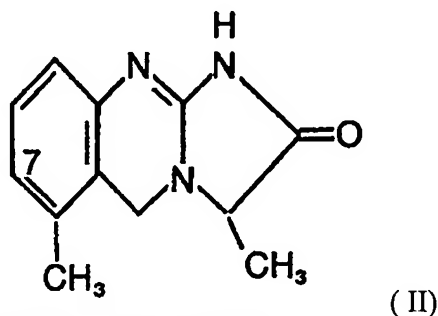


The compounds of formula I and their tautomers, e.g. Ia and Ib can furthermore be existent in form of racemates or in an optical active form, whereas racemates and compounds in "d" form are indeed subject of this invention.

Mineral acids, hydrochlorides, hydro-bromides, sulfates and phosphates are examples for physiological compatible salts.

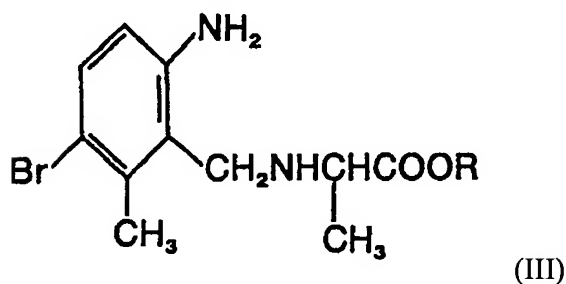
The compounds of formula I, whose tautomers and salts of those compounds with mineral acids can be produced according to the invention by bromination

of a) a compound of formula II



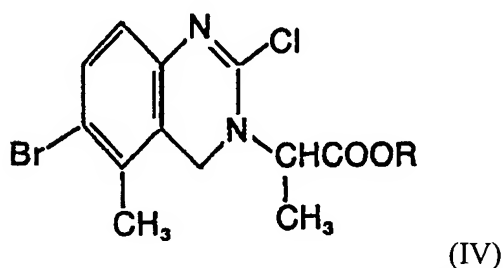
in a 7 position or by converting

b) a compound of formula III with bromcyan



whereas R is a low alkyl or by treating with ammonia

c) a compound of formula IV



whereas R has the above indicated meaning, and the resulting compound of formula I or a tautomer thereof is isolated in this form or in the form of a salt with a mineral acid.

The bromination of a compound of formula I in a 7 position is appropriately conducted in acetic acid at room temperature.

Heating a compound of formula III in a solvent such as a lower alkanol e.g. ethanol appropriately does the conversion of formula III with bromcyan. Heating a compound of formula IV in a solvent

such as a lower alkanol e.g. ethanol or water appropriately does the conversion of it with ammonia.

Compounds of the formulas II, III and IV are part of a generally known group of compounds and can be generated analogue to known compounds e.g. in accordance with the methods described in DE-A- 2 832 138.

The compounds of formula I in "d" form or as a racemate and their tautomers and physiological compatible salts of such compounds with mineral acids inhibit the aggregation of thrombocytes and are used for preventing thrombosis.

The compounds of formula I in "d" form or as a racemate and their tautomers can be used as drugs e.g. in form of pharmaceutical preparations containing either the compounds themselves or their salts in a mixture of one pharmaceutical, organic or inorganic inert substrate compatible with the enteral or parenteral applications such as water, gelatin, rubber arabicum, lactose, starch, magnesium stearat, talc, vegetable oil, poly alkylen glycol and vaseline. The pharmaceutical preparations may be solid e.g. tablets, sugar coated pill, suppositories, capsules, or fluids e.g. solutions, suspensions, or emulsions. Occasionally, they are sterilized and contain exipients such as preservatives, stabilization, surface active and emulsifying agents, salts for changing of the osmotic pressure or buffers. They may contain other therapeutical important agents. An oral application is preferred according to the invention; an adult should take an oral daily dose ranging from 0.5 to 30 mg/kg and a parenteral daily dose ranging from 0.05 to 10mg/kg.

The aggregation inhibiting effect was proved in accordance with the "aggregometer method" by BORN [Nature 194, 927, (1962)] and by MICHAL and BORN [Nature 231, 220 (1971)]. Maximum aggregation speed was used as test parameter and the effective concentration (EC_{50}) was evidenced in dose-effect curves.

Human plasma rich in thrombocytes was obtained by centrifugation of citrated venous blood. The test was conducted with suspensions of test substances in 0.9%NaCl or in dilutions of test substances in DMSO.

A. Suspensions of Test Substances in 0.9% NaCl

0.18 ml citrated plasma was mixed with 10 μ l dilution of the test compounds, incubated by 37 °C for 10 minutes, and then the aggregation was dissolved by adding 10 μ l of a suspension of collagen fibrils.

B. Dilutions of Test Substances in DMSO

0.5 ml citrated plasma was mixed with 5 μ l dilution of the test compounds, incubated by 37 °C for 10 minutes, and then the aggregation was dissolved by adding 5 μ l of a suspension of collagen fibrils or 5 μ l of a 10^{-4} M adenosine phosphate (ADP) dilution. With DMSO incubated plasma served as a check value.

Rabbit plasma rich in thrombocytes was obtained by centrifugation of arterial blood mixed with citrate (9mM). 0.6 ml plasma was mixed with 5 μ l of the test substance dilution, and then incubated by 37 °C for 10 minutes and then the aggregation was dissolved by adding 5 μ l of a suspension of collagen fibrils or 5 μ l of a 10^{-4} M ADP dilution. With dimethylsulfoxid incubated plasma served as a check value.

The results are shown in the following table.

Table
Collagen and ADP induced Thrombocytes Aggregation

Compound	Rabbit plasma		Human Plasma		
	Collagen ¹ EC ₅₀ μ M	ADP ¹ EC ₅₀ μ M	Collagen ¹ EC ₅₀ μ M	ADP ¹ EC ₅₀ μ M	collagen ² EC ₅₀ μ M
D-7-bromine-1,5-dihydro-3,6-dimethyl- imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on			0.31		0.98
D-7-bromine-1,5-dihydro-3,6-dimethyl- imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on- hydrochlorid	0.78	0.66	0.50	1.2	2.5
D-7-bromine-1,5-dihydro-3,6-dimethyl- imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on- hydrobromid			0.21		1.3

¹ dilution in DMSO

² suspension in 0.9 % NaCl

Example 1

A dilution of 52 g bromine in 200ml glacial acetic acid is added while stirring to a suspension of 64 g of D-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on in 400ml glacial acetic acid. After 2 hours the mixture is filtered and the precipitate (97.4 g, smp.[unintell.] 250-255 °C) is washed with glacial acetic acid, dried and re-crystallized from methanol and diethylether. D-7-bromine-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on- hydrobromid, smp. 277 up to 277 °C (decomposition) $[\alpha]_D^{25} = -21.3^\circ$ (c=1%, DMSO).

25 g of the salt is pulverized and suspended in 2 l of water. The suspension is stirred for 5 hours and filtered; the residue is washed with water and dried. The result is 17.25 g of free base, smp. above 300 °C) $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (trifluor acetic acid).

The initial material may be produced using the following method:

A dilution of 302 g 3-nitro-o-xycol in 200 ml carbon tetrachloride carbon is added by stirring to a suspension of 391 g N-bromo succinimid and 10 g dibenzoyl peroxide in 1000ml tetrachloride carbon. The mixture is heated for 3-4 hours to a re-flow temperature, cooled off to room temperature and filtered. The filtrate is concentrated by evaporation until it is dry material. The result is 480 g of a mixture consisting of isomers, 2-methyl-6-nitrobenzyl-bromide and 2-methyl-3-nitrobenzyl-bromide.

A dilution of 900 ml triaethylamin in 1 l ethanol is added in drops to a dilution of 380 g D-alanine-ethyl ester-hydrochloride in 1.5 l ethanol. The reaction mixture is heated up to 70 °C and mixed with a dilution of the above-mentioned 480 g of isomer mixture with 1 l ethanol. The mixture is heated for 3-4 hours to a re-flow temperature and concentrated by evaporation until it is dry material. The product is mixed with 1.5 l of water and extracted with water and methylene chloride. The extracts are washed with water, dried and concentrated by evaporation. The result is a mixture of 534 g of isomers of N-(2-methyl-6-nitrobenzyl)- and N-(2-methyl-3-nitrobenzyl)D-alanine-ethyl ester.

A dilution containing this mixture together with 1 l ethanol is hydrated over 50 g of a Pd/C catalyst. After the hydration is completed the catalyst is filtered out. The filtrate consisting of N-(2-amino-6-methylbenzyl)- and N-(2-amino-3-methylbenzyl)-D-alanine-ethyl ester is mixed with 186

g bromcyan. The mixture is stirred for 48 hours and alkalized by adding 300 ml concentrated ammonia, then stirred for 1-2 hours. The precipitate is filtered, washed with water and dried. The result is 54.4 g D-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-2(3H)-on.

Example 2

Using the analogue method of example 1 produces the following compound:

D-L-7-bromide-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on, smp. 305°C (decomposition), smp. of hydro bromides 272-276 °C, smp. of hydro chloride: above 300°C

Example 3

Tablets are commonly produced containing the following:

D-7-bromide-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on-hydrochloride	185.0 mg
Lactose	15.0 mg
Corn starch	37.5 mg
Water-soluble polyvinylpyrrolidon	10.0 mg
Magnesium stearat	2.5 mg
Total weight per tablet	250.0 mg.

Example 4

Gelatin capsules are commonly produced containing the following:

D-7-bromide-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on-hydrochloride	200.0 mg
Water-soluble polyvinylpyrrolidon	2.0 mg
Corn starch	43.0 mg
Talc	4.5 mg
Magnesium stearat	0.5 mg
Total weight per tablet	250.0 mg.

Example 5

Injection dilutions are commonly produced containing the following:

D-7-bromide-1,5-dihydro-3,6-dimethyl-imidazo[2,1-b]quinazoline-s(3H)-on-hydrochloride	114.0 mg
Glycerin formal	2.4 ml
Water	4.0 ml